

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 堀田 信之

横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	梅村 敏
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	青木 一郎
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	乾 健二

博士の学位論文審査結果の要旨

Treatment of Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (安定期慢性閉塞性肺疾患患者の治療)

緒言：長時間作用型 β 刺激薬(Long-acting β agonist: LABA)は,安定期の慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive lung disease: COPD)患者に対する第一選択薬の一つであり,LABAが一秒率や生活の質の改善することは繰り返し確認されている.しかし,LABAによる生命予後への影響は十分に評価されていない.

方法：過去の大規模前向き無作為比較試験のデータを入手し,Cox モデル,傾向スコアを用いた 3 つのモデルで 2 次解析を行った.元研究は米国の 17 の医療センターにて 1998-2002 年にエントリーした患者を対象とし,肺容量減少手術による治療効果を評価している.組み入れ基準は安定期の COPD 患者のうち,肺容量減少手術の対象となる進行期の患者である.各々の患者は 6 から 10 年間フォローされている.

結果：研究対象は 591 人である.50.6%に LABA が投与され,平均年齢は 66.6(SD5.3)歳,女性は 35.4%,予測一秒率が 26.7(SD 7.1)%であった.観察中に 70.2%の患者の死亡が観察された.3 つのモデルでのハザード比は 0.76-0.77(いずれも $P<0.05$)と LABA 投与群での死亡の減少が認められた.

考察：この研究は LABA が COPD 慢性閉塞性肺疾患患者の生命予後を改善することを示した初めての研究である.この研究からは,生命予後改善の理由を直接的に説明することはできないが LABA は急性増悪を抑制したり,呼吸機能を改善したり,肺性心を予防する可能性が以前より知られており,それらの複合的な理由により生命予後を改善した可能性がある.また,3 つの異なるモデルでほぼ一致するハザード比が求められたことも,この研究の確からしさを補強する.この研究は後ろ向き研究ではあるが,適切な方法で行われており,結果も過去の研究と大きな矛盾はなく,信頼に足るものと考ええる.

結語：傾向スコア及び Cox モデルを用いて LABA が COPD 患者の生命予後に与える影響を検討した.LABA は重症/最重症 COPD 患者の生命予後を改善する.

審査にあたり、上記の論文要旨の説明後、以下の質疑応答がなされた。

まず、青木副査より、以下の意見・質問がなされた。(1)この研究では COPD として一つにまとめているが、肺気腫/慢性気管支炎/び慢性汎細気管支炎を分けて解析することは可能か。(2)COPD に於ける LABA の適応はどうなっているのか。(3)なぜ LABA が COPD 患者の生命予後を改善するのか。以上の質問に対し、以下の回答がなされた。(1)このデータは肺気腫患者のみを含んでおり、そのような解析は困難である。また、現在の呼吸器内科学では、COPD として一括して取り扱うのが主流である。(2)現在 LABA は COPD の第一選択薬となっているが、この研究が行われた当時は LABA の有用性はそこまで広く認められておらず、個々の医師の裁量に依っていた。(3) この研究からは、生命予後が改善する理由は示されていないが、過去の研究を踏まえて考えると、感染増悪の予防、低酸素による肺高血圧の進行の予防などが寄与している可能性がある。

次に、乾副査より、以下の意見・質問がなされた。(1)今回の研究対象の LABA 群、非 LABA 群では抗コリン薬は処方されていたか。(2)外科的治療は生命予後を改善するのか。(3)現在日本の臨床現場で容量減少手術が受け入れられていない現状をどう考えるか。以上の質問に対し、以下の回答がなされた。(1) LABA 群、非 LABA 群ともに長時間型抗コリン薬が 8 割以上の患者に処方されていた。(2)今研究の元データでは容量減少手術が重症/最重症 COPD 患者の生命予後を改善することが示され、以後のガイドラインに大きなインパクトを与えた。(3)ガイドラインでは容量減少手術を推奨しているが、日本の日常臨床では受け入れられていない現状があることは理解している。

最後に、梅村主査より、以下の意見・質問がなされた。(1) 降圧薬では hard end point の研究が多数なされているが、生命予後に関する過去の研究はないのか。(2)多変量解析で、LABA 以外に生命予後に影響を与える因子はなかったのか。(3)現行のガイドラインで抗コリン薬が第一選択となっているにも拘らず、この研究のデータによる多変量解析で抗コリン薬が生命予後を悪化させるとの結果になっているのはなぜか。以上の質問に対し、以下の回答がなされた。(1)高血圧に比べると COPD の患者は 1/5~1/10 程度なので、死亡をエンドポイントとする前向き研究は困難なのだと思う。(2)年齢、COPD の重症度などに加え、経口ステロイド、抗コリン薬が生命予後を悪化させることが示されている。(3)今回の研究データは 20 年前のもので当時使用されていた抗コリン薬は ipratropium である。Ipratropium が心血管イベントを増加させることは度々指摘されている。現在のガイドラインは tiotropium という別の抗コリン薬の研究に依る部分が大きい。ガイドラインが一括して抗コリン薬と括っていることに私も疑問を感じている。

そのほかにも、いくつかの質疑応答がなされたが、いずれにおいても適切な回答がなされた。

以上のように、申請者の研究は LABA が COPD 患者の生命予後を改善することを示した。慢性閉塞性肺疾患治療の第一選択薬である LABA の有用性を示すものであり、学

術的に価値が高い。また、研究背景に対する理解も充分である。よって博士（医学）の学位に値するものと判定された。